

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

29. 6. 2004

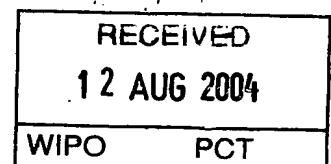
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2004年 2月 6日

出願番号  
Application Number: 特願 2004-030794  
[ST. 10/C]: [JP 2004-030794]

出願人  
Applicant(s): 田辺製薬株式会社

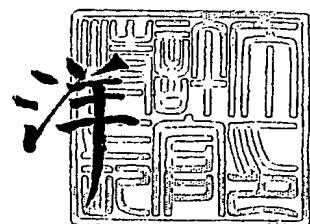


**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月 30日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



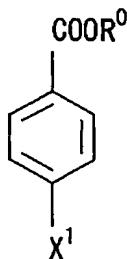
**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** A00-4934  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】** C07D307/78  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 京都府長岡京市開田 4-34-13  
 【氏名】 関 雅彦  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 兵庫県尼崎市武庫之荘 5-5-8  
 【氏名】 吉田 真一  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 奈良県北葛城郡王寺町太子 1-16-4  
 【氏名】 矢木 信博  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 滋賀県大津市中庄 2-10-34  
 【氏名】 初田 正典  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 大阪府吹田市豊津町 18-11-203  
 【氏名】 木村 真弓  
**【特許出願人】**  
 【識別番号】 000002956  
 【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社  
**【代理人】**  
 【識別番号】 100107629  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 中村 敏夫  
 【電話番号】 06-6300-2726  
**【選任した代理人】**  
 【識別番号】 100115473  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 石津 義則  
**【手数料の表示】**  
 【予納台帳番号】 016322  
 【納付金額】 21,000円  
**【提出物件の目録】**  
 【物件名】 特許請求の範囲 1  
 【物件名】 明細書 1  
 【物件名】 要約書 1  
 【包括委任状番号】 0303217  
 【包括委任状番号】 0203318

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

(A)

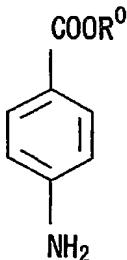
1) - a) 一般式 [II] :



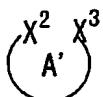
(式中、R<sup>0</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基、X<sup>1</sup>は脱離基を表す。)  
で示される化合物と一般式 [III] :



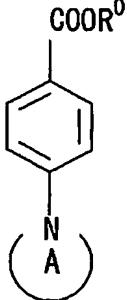
(式中、環Aは含窒素複素環式基を表す。)  
で示される化合物とを反応させるか、  
1) - b) 一般式 [IV] :



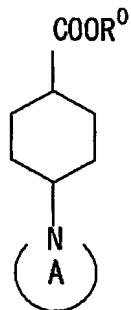
(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物と一般式 [V] :



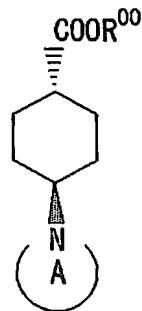
(式中、環A'は含窒素複素環式基から窒素原子を除いた基を表し、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>はハロゲン原子を表す。)  
で示される化合物とを反応させ、  
2) 得られる一般式 [VI] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物を接触還元し、  
3) 得られる一般式 [VII] :

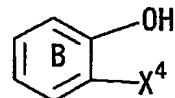


(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物の  $\text{COOR}^0$  がカルボキシル基である場合は低級アルキルエステル化したの  
ち異性化して一般式 [VIII] :



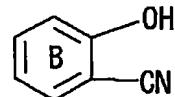
(式中、 $\text{R}^{00}$  は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)  
で示されるトランス型化合物を得、一方、

(B)  
1) 一般式 [IX] :



(式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環、 $\text{X}^4$ は脱離基を表  
す。)

で示される化合物をシアノ化し、  
2) 得られる一般式 [X] :

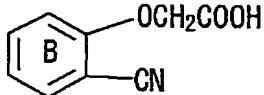


(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物と一般式 [XI] :

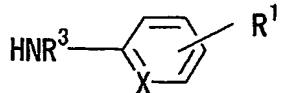


(式中、 $\text{X}^5$  はハロゲン原子を表す。)  
で示される化合物とを反応させ、

3) 得られる一般式 [XII] :



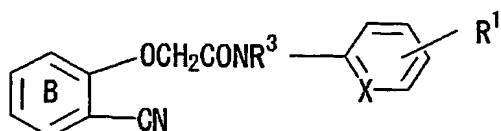
(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物と一般式 [XIII] :



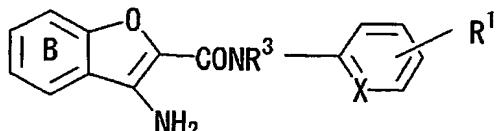
(式中、R3は水素原子もしくは低級アルキル基、R1は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基もしくは低級アルキルアミノ基、Xは式：-N=もしくは-C≡H=を表す。)

で示される化合物とを反応させ、

4) 得られる一般式 [XIV] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物を閉環させて一般式 [XV] :

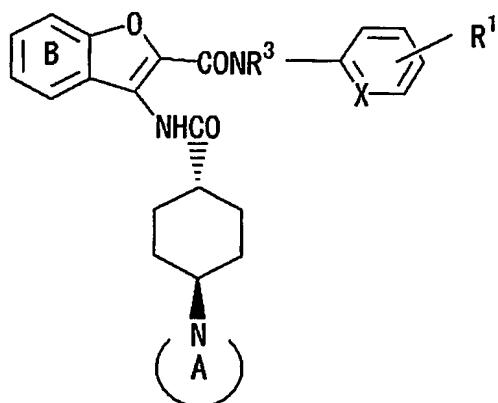


(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物を得、

(C)

化合物 [XV] と化合物 [VIII] もしくはその反応性誘導体とを反応させることを特徴とする一般式 [I] :

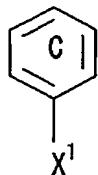


(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

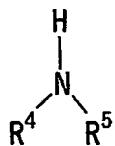
で示される化合物またはその塩の製法。

【請求項2】

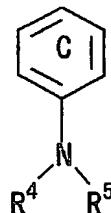
一般式 [I I' ] :



(式中、環Cは置換されていてもよい芳香族環、 $X^1$ は脱離基を表す。) で示される化合物と一般式 [I I I' ] :



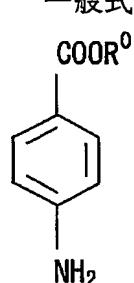
(式中、式:  $NR^4R^5$ は置換されていてもよいアミノ基もしくは含窒素複素環式基を表す。) で示される化合物とを固相に担持されたV I I I 族金属化合物存在下に反応させることを特徴とする一般式 [V I' ] :



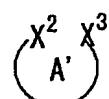
(式中、記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物の製法。

【請求項3】

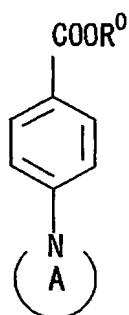
一般式 [I V] :



(式中、 $R^0$ は水素原子もしくは低級アルキル基を表す。) で示される化合物と一般式 [V] :



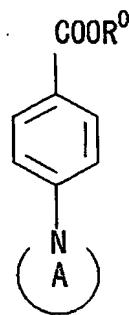
(式中、環 $A'$ は含窒素複素環式基から窒素原子を除いた基を表し、 $X^2$ 及び $X^3$ はハロゲン原子を表す。) で示される化合物とを反応させることを特徴とする一般式 [V I] :



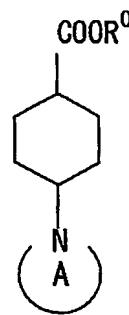
(式中、R<sup>0</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基、環Aは含窒素複素環式基を表す。)で示される化合物の製法。

**【請求項4】**

一般式 [VI] :



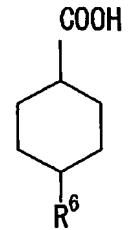
(式中、R<sup>0</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基、環Aは含窒素複素環式基を表す。)で示される化合物を接触還元することを特徴とする一般式 [VII] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物の製法。

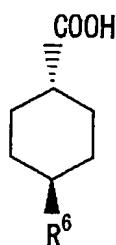
**【請求項5】**

一般式 [VII'] :



(式中、R<sup>6</sup>は置換基を表す。)

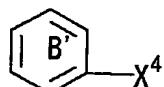
で示される化合物のカルボン酸誘導体をアルカリ金属アルコキサイド又はアルカリ金属アミドの存在下異性化することを特徴とする一般式 [VII'I'] :



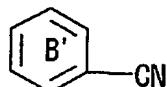
(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示されるトランス型化合物のカルボン酸誘導体の製法。

## 【請求項6】

一般式 [IX'] :



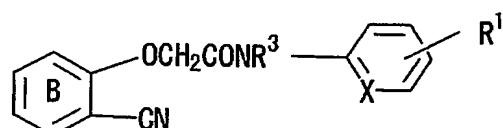
(式中、環B'は置換されていてもよい芳香族環、X4は脱離基を表す。)  
で示される化合物を固相に担持されたVIII族金属化合物存在下シアノ化することを特徴とする一般式 [X'] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物の製法。

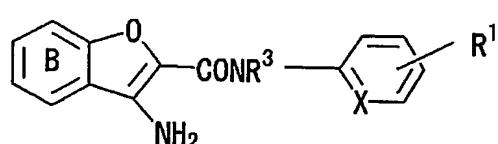
## 【請求項7】

一般式 [XIV] :



(式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環、R3は水素原子もしくは低級アルキル基、R1は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基もしくは低級アルキルアミノ基、Xは式：-N=もしくは-CH=を表す。)

で示される化合物を閉環させることを特徴とする一般式 [XV] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物の製法。

【書類名】明細書

【発明の名称】3-アシルアミノベンゾフラン-2-カルボン酸誘導体の製法

【技術分野】

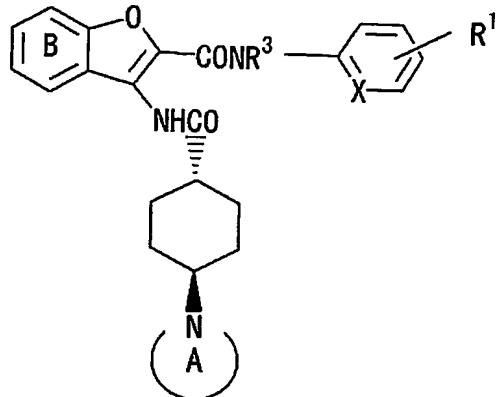
【0001】

本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用なベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容しうる塩の製法に関する。

【背景技術】

【0002】

特許文献1及び特願2003-84865には、医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な一般式[I]：



【0003】

(式中、Xは式： $-N=$ または式： $-CH=$ で示される基を示す。R1は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、または低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基を示す。環Aは、含窒素複素環式基を示す。環Bは、置換されてもよいベンゼン環もしくは置換されていてもよいピリジン環を示す。R3は水素原子または低級アルキル基を示す。)により表されるベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体またはそれらの薬理的に許容しうる塩及びその製法が開示されている。しかしながら、これら特許文献及び特許出願に開示された製法は工程数が多いため、工程数の少ない工業的に有利な製法の開発が望まれていた。

【0004】

【特許文献1】WO03/082847

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な新規ベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容しうる塩の効率的で優れた製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、課題を解決するために鋭意研究した結果、工程数の少ない工業的に優れたベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容しうる塩の製法を見出し、発明を完成した。

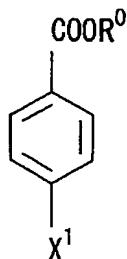
【0007】

本発明は、以下の通りである。

1.

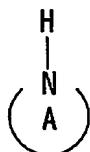
(A)

1) - a) 一般式[II]：



【0008】

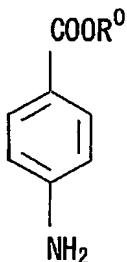
(式中、 $\text{R}^0$ は水素原子もしくは低級アルキル基、 $\text{X}^1$ は脱離基を表す。) で示される化合物と一般式 [III] :



【0009】

(式中、環Aは含窒素複素環式基を表す。) で示される化合物とを反応させるか、

1) - b) 一般式 [IV] :



【0010】

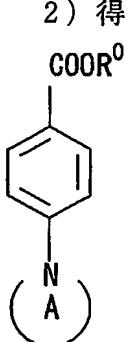
(式中、記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物と一般式 [V] :



【0011】

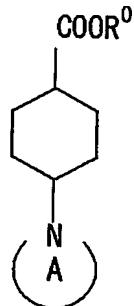
(式中、環A'は含窒素複素環式基から窒素原子を除いた基を表し、 $\text{X}^2$ 及び $\text{X}^3$ はハロゲン原子を表す。) で示される化合物とを反応させ、

2) 得られる一般式 [VI] :



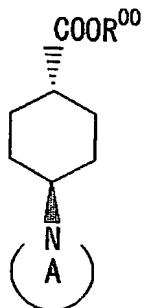
## 【0012】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物を接触還元し、  
3) 得られる一般式 [VII] :



## 【0013】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物のCOOR^0がカルボキシル基である場合は低級アルキルエステル化したの  
ち異性化して一般式 [VII] :

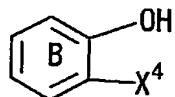


## 【0014】

(式中、R^00は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)  
で示されるトランス型化合物を得、一方、

(B)

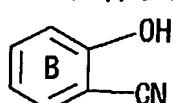
1) 一般式 [IX] :



## 【0015】

(式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環、X^4は脱離基を表す。)  
で示される化合物をシアノ化し、

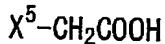
2) 得られる一般式 [X] :



## 【0016】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物と一般式 [X I] :

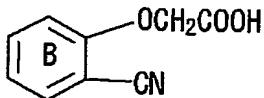


【0017】

(式中、 $X^5$  はハロゲン原子を表す。)

で示される化合物とを反応させ、

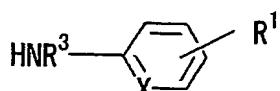
3) 得られる一般式 [X II] :



【0018】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物と一般式 [X III] :

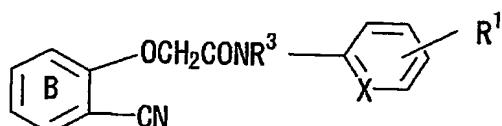


【0019】

(式中、 $R^3$  は水素原子もしくは低級アルキル基、 $R^1$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基もしくは低級アルキルアミノ基、 $X$  は式： $-\text{N}=\text{}$  もしくは $-\text{C}\text{H}=\text{}$ を表す。)

で示される化合物とを反応させ、

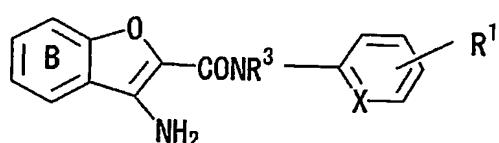
4) 得られる一般式 [X IV] :



【0020】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物を閉環させて一般式 [X V] :



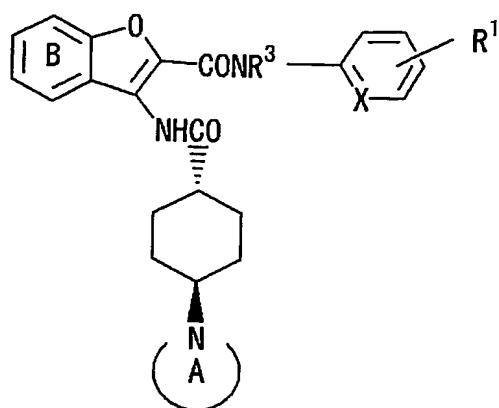
【0021】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物を得、

(C)

化合物 [X V] と化合物 [V III] もしくはその反応性誘導体とを反応させることを特徴とする一般式 [I] :



【0022】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物またはその塩の製法。

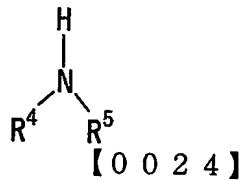
2.

一般式 [I I'] :



【0023】

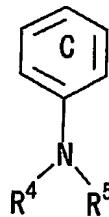
(式中、環Cは置換されていてもよい芳香族環、X¹は脱離基を表す。)  
で示される化合物と一般式 [I I I'] :



【0024】

(式中、式: N R⁴ R⁵は置換されていてもよいアミノ基もしくは含窒素複素環式基を表す。)

で示される化合物とを固相に担持されたV I I I族金属化合物存在下に反応させることを特徴とする一般式 [V I'] :

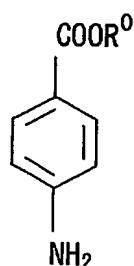


【0025】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物の製法。

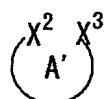
3.

一般式 [I V] :



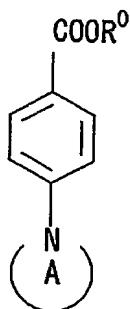
【0026】

(式中、R<sup>0</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基を表す。)  
で示される化合物と一般式 [V] :



【0027】

(式中、環A'は含窒素複素環式基から窒素原子を除いた基を表し、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>はハロゲン原子を表す。)  
で示される化合物とを反応させることを特徴とする一般式 [VI] :

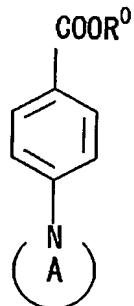


【0028】

(式中、R<sup>0</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基、環Aは含窒素複素環式基を表す。)  
で示される化合物の製法。

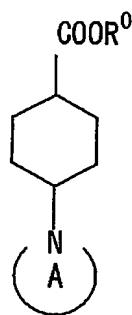
4.

一般式 [VI] :



【0029】

(式中、R<sup>0</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基、環Aは含窒素複素環式基を表す。)  
で示される化合物を接触還元することを特徴とする一般式 [VII] :

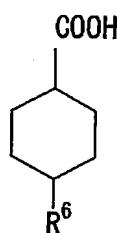


【0030】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物の製法。

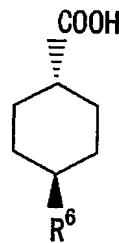
5.

一般式 [VII'] :



【0031】

(式中、R6は置換基を表す。)  
で示される化合物のカルボン酸誘導体をアルカリ金属アルコキサイド又はアルカリ金属アミドの存在下異性化することを特徴とする一般式 [VII'I'] :

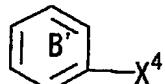


【0032】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示されるトランス型化合物のカルボン酸誘導体の製法。

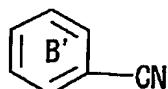
6.

一般式 [IX'] :



【0033】

(式中、環B'は置換されていてもよい芳香族環、X4は脱離基を表す。)  
で示される化合物を固相に担持されたVII'I族金属化合物存在下シアノ化することを特徴とする一般式 [X'] :

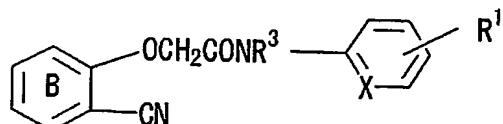


## 【0034】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物の製法。

7.

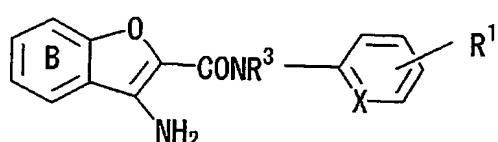
一般式 [XIV] :



## 【0035】

(式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環、R<sup>3</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基もしくは低級アルキルアミノ基、Xは式：-N=もしくは-C≡H=を表す。)

で示される化合物を閉環させることを特徴とする一般式 [XV] :



## 【0036】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物の製法。

8. パラジウム炭素触媒、配位子及び塩基存在下、窒素雰囲気下に実施することを特徴とする2. 記載の製法。

9. t-ブチルアルコール混合溶媒中で実施することを特徴とする8. 記載の製法。  
10. 0~200℃で実施することを特徴とする9. 記載の製法。

11. ロジウム炭素触媒存在下で実施することを特徴とする4. 記載の製法。

12. 0~80℃で実施することを特徴とする5. 記載の製法。

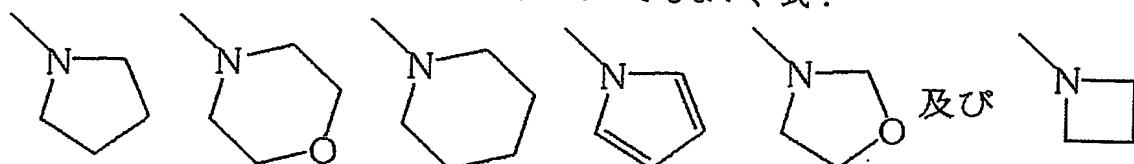
13. パラジウム炭素触媒、亜鉛及び配位子の存在下に実施することを特徴とする6. 記載の製法。

14. 0~200℃で実施することを特徴とする13. 記載の製法。

15. 有機強塩基存在下で実施することを特徴とする7. 記載の製法。

本発明製法の目的物の具体例としては、環Bが、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、水酸基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよい飽和異項環基で置換されたオキシ基、置換されたカルボニル基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基及び式：-C(NH<sub>2</sub>)=N-OH

から独立して選ばれる基で置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環であり、環Aの含窒素複素環式基が、置換されていてもよい、式：

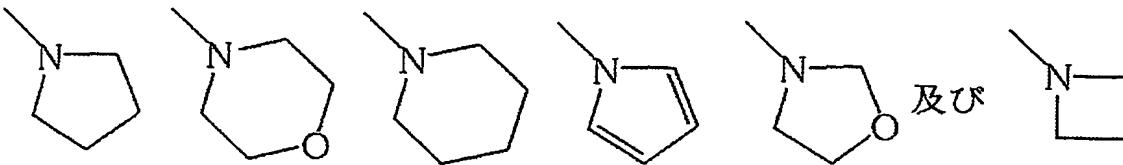


## 【0037】

から選ばれる基である化合物があげられる。

このうち、好ましい目的物としては、環Aの含窒素複素環式基が、オキソ基で置換されて

いてもよい式：



【0038】

から選ばれる基であり、

環Bの置換基における「置換されていてもよい低級アルキル基」が、

- (1) 低級アルコキシカルボニル基、
- (2) カルボキシル基、
- (3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c) ヒドロキシ低級アルキル基、及び (d) 低級アルコキシ基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、
- (4) モルホリニル基置換カルボニル基、
- (5) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
- (6) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
- (7) ヒドロキシル基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び
- (8) ヒドロキシル基、

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基であり、

環Bの置換基における「置換されていてもよい低級アルコキシ基」が、

- (1) カルボキシル基、
- (2) 低級アルコキシカルボニル基、
- (3) 低級アルコキシ基、
- (4) ヒドロキシル基、
- (5) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、
- (6) 低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、
- (7) モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカルボニル基、
- (8) ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、
- (9) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
- (10) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
- (11) 低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、
- (12) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び (c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、
- (13) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c) ヒドロキシ低級アルキル基、及び (d) ヒドロキシ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、及び
- (14) 式-O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>で示される基、

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、

環Bの置換基における「置換されていてもよい飽和異項環基で置換されたオキシ基」がア

リール基で置換されていてもよい飽和異項環基で置換されたオキシ基であり、

環Bの置換基における「置換されたカルボニル基」が、

- (1) 低級アルコキシ基、
- (2) ヒドロキシル基、
- (3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ基、(c) 低級アルコキシ低級アルキル基、(d) ヒドロキシ低級アルキル基、(e) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f) アリール基で置換された低級アルキル基、及び (g) ピペリジル基置換低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、
- (4) モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基またはチオモルホリニル基、

- (5) ヒドロキシペリジル基、
- (6) ヒドロキシ低級アルキル基置換ペリジル基、
- (7) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び
- (8) 低級アルキルピペラジニル基、

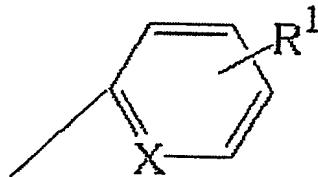
から選ばれる基で置換されたカルボニル基であり、  
環Bの置換基における「置換されていてもよいアミノ基」が、

- (1) 低級アルキル基、
- (2) 低級アルコキシ低級アルキル基、
- (3) ヒドロキシ低級アルキル基、
- (4) 低級アルカノイル基、
- (5) 低級アルコキシ低級アルカノイル基、
- (6) ヒドロキシ低級アルカノイル基、
- (7) 低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、
- (8) (a) 低級アルキル基、及び (b) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルカノイル基、
- (9) 低級アルコキカルボニル基、
- (10) アリール基置換低級アルコキカルボニル基、
- (11) 低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、
- (12) 低級アルキルスルホニル基、及び
- (13) モルホリニル基置換低級アルキルスルホニル基、

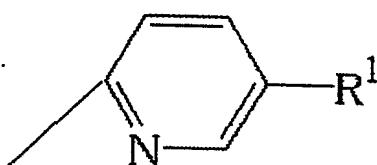
から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基である化合物があげられる。

また、飽和異項環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1～4個有する4～7員の飽和複素環式基があげられるが、具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ピロリジニル、オキサゾリジニル又は1, 3-ジオキサン基があげられる。

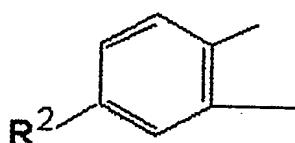
さらに、式：



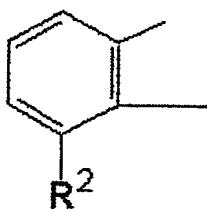
が



【0040】  
であり、  
環Bが



【0041】  
または



## 【0042】

であり、

R1がハロゲン原子または低級アルキル基であり、R2が

A) 水素原子、

B) (1) 低級アルコキシカルボニル基、  
(2) カルボキシル基、

(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c) ヒドロキシ低級アルキル基、及び(d) 低級アルコキシ基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、

(4) モルホリニル基置換カルボニル基、

(5) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、

(6) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

(7) ヒドロキシル基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び

(8) ヒドロキシル基、

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、

C) (1) カルボキシル基、

(2) 低級アルコキシカルボニル基、

(3) 低級アルコキシ基、

(4) ヒドロキシル基、

(5) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、

(6) 低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、

(7) モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカルボニル基、

(8) ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、

(9) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、

(10) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

(11) 低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、

(12) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び(c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(13) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c) ヒドロキシ低級アルキル基、及び(d) ヒドロキシ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、及び

(14) 式-O-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>で示される基、

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、または

D) (1) 低級アルコキシ基、

(2) ヒドロキシル基、

(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ基、(c) 低級アルコキシ低級アルキル基、(d) ヒドロキシ低級アルキル基、(e) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f) アリール基で置換された低級アルキル基、及び(g) ピペリジル基置換低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(4) モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基またはチオモルホリニル基、

(5) ヒドロキシピペリジル基、

(6) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、

(7) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び

(8) 低級アルキルピペラジニル基、  
から選ばれる基で置換されたカルボニル基、  
である化合物があげられる。

本発明製法の目的物としては、具体的には、トランス-5-ジメチルアミノカルボニル-3-[4-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；  
トランス-3-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-(2-ヒドロキシエチル)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；  
トランス-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；  
トランス-3-(4-ジメチルアミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；  
トランス-3-(4-ジメチルアミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；  
があげられる。

#### 【0043】

本発明の目的物の薬理学的に許容しうる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩、あるいはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、またはアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの金属との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基との塩、あるいはリジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩などがあげられる。

#### 【0044】

本発明の目的物は4級アンモニウム塩とすることもでき、4級アンモニウム塩も含まれる。

#### 【0045】

また、本発明の目的物は、分子内塩、水和物、溶媒和物や結晶多形のものなども含まれる。

#### 【0046】

また、本発明の目的物に二重結合を有する場合は幾何異性体（シス体、トランス体）として存在し、本発明の目的物にカルボニルなどの不飽和結合を有する場合は互変異性体として存在し、さらに、本発明目的物に不斉炭素を有する場合は光学異性体として存在するが、本発明の目的物は、それら異性体あるいはそれらの混合物を包含する。

#### 【0047】

また、本発明の目的物には、前記の化合物のプロドラッグも含まれる。プロドラッグとしては、例えば、アミノ、カルボキシなどの官能基を、通常用いられる保護基を用いて保護したものなどがあげられる。

化合物【I I】と化合物【I I I】との反応及び化合物【I I'】と化合物【I I I'】との反応は、触媒、配位子及び塩基の存在下、窒素雰囲気下、適当な溶媒中で実施することができる。脱離基としては、ハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、パーハロゲノ低級アルキルスルホニルオキシ基等のスルホン酸エステル残基等を好適に用いることができる。触媒としては、均一系の触媒でも、不均一系の触媒でも用いることができるが、コスト面からは回収が可能な不均一系の触媒が好ましい。均一系の触媒としては、酢酸パラジウム等が、不均一系の触媒としては、固相に担持されたV I I I 族金属化合物があげられるが、とりわけ不均一系の触媒である固相に担持されたV I I I 族金属化合物を用いるのが好ましい。固相に担持されたV I I I 族金属化合物の固相としては、炭素や粘土鉱物があげられ、V I I I 族金属としては、パラジウム、ニッケルがあげられるが、とりわけ、パラジウム炭素が好ましい。配位子としては、2

，2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン等のジフェニルホスフィノ化合物、トリフェニルホスフィン等を好適に用いることができる。塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウムの如き炭酸金属塩、水酸化カリウムの如き水酸化アルカリ金属、ナトリウムt-ブチルカチオンの如きアルカリ金属アルコキサイド、酢酸ナトリウムの如き酢酸アルカリ金属を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、トルエン、キシレン、メチレンを好適に用いることができる。また溶媒として、t-ブチルアルコールを混合することにより反応はより進行し、その混合割合としては、他の溶媒4に対してt-ブチルアルコール1程度が好ましい。本反応において、使用するパラジウム触媒の量は、化合物 [II] 及び化合物 [II'] に対して0.001~0.1当量、より好ましくは0.04~0.06当量であり、最も好ましくは0.04当量であり、使用する配位子の量は、化合物 [II] 及び化合物 [II'] に対して0.002~0.2当量、より好ましくは0.08~0.16当量であり、最も好ましくは0.08当量であり、使用する塩基の量は、化合物 [II] 及び化合物 [II'] に対して1~2当量、より好ましくは1.4~2当量であり、最も好ましくは2当量である。本反応は、冷却下~加熱下、具体的には0~200°C、とりわけ100~140°Cで好適に進行する。

#### 【0048】

なお、化合物 [II'] の芳香族環としては、6~24個の環炭素原子を有する炭素環式芳香族環または5~24個の環炭素原子を有するヘテロ芳香族環があげられるが、具体的には、ベンゼン環、ナフタレン環、インドール環などがあげられる。またその置換基としては、アルキル基、アリール基、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコシキカルボニル基、ホルミル基、カルボキシル基置換アリール基などがあげられる。

#### 【0049】

化合物 [III] における式:  $NR^4R^5$  の置換されていてもよいアミノ基の例としては、

- (1) 低級アルキル基、
- (2) シクロアルキル基、
- (3) ヒドロキシ低級アルキル基、
- (4) 低級アルキル基で置換された1, 3-ジオキサン基、
- (5) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルカノイル基、(c) 低級アルキル基置換アミノ基で置換された低級アルカノイル基及び(d) 低級アルコキシカルボニル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、
- (6) シアノ基置換低級アルキル基、
- (7) 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、
- (8) カルボキシル基置換低級アルキル基、
- (9) 低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基置換低級アルキル基、
- (10) アリール基で置換された低級アルキル基、
- (11) ピリジル基置換低級アルキル基、
- (12) 低級アルコキシカルボニル基、
- (13) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、
- (14) 低級アルカノイル基、
- (15) ピリミジニル基、
- (16) モルホリニル基置換低級アルカノイル基、
- (17) 低級アルキルスルホニル基、
- (18) 低級アルキル基置換カルバモイル基、
- (19) アリール基置換カルボニル基、
- (20) 低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、
- (21) 低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、
- (22) ヒドロキシ基置換アリール基、及び

## (23) ヒドロキシ低級アルカノイル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基があげられ、含窒素複素環式基としては、窒素原子を1つ以上含有する4～7員の飽和又は不飽和複素環式基があげられ、具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ピロリジニル、オキサゾリジニル又は1, 3-ジオキサンニル等があげられる。

化合物【IV】と化合物【V】との反応は、塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。塩基としては、水酸化ナトリウムの如き水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウムの如き炭酸アルカリ金属、N, N-ジイソプロピルエチルアミンの如き有機アミンを好適に用いることができるが、特に塩基性の強い塩基、具体的には水酸化ナトリウムの如き水酸化アルカリ金属が好ましい。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、トルエンと水の混合溶媒、酢酸エチルと水との混合溶媒を好適に用いることができるが、水との混合溶媒を用いることが好ましい。その混合割合としては、有機溶媒1に対して水3～4、とりわけ、水4程度が好ましい。本反応において、使用する塩基の量は、化合物【IV】に対して2～10当量、より好ましくは3～5当量であり、最も好ましくは4当量である。本反応は、低温下、例えば、0～30℃で好適に進行する。

化合物【VI】の接触還元は、触媒の存在下、水素加圧(9 atm)下、適当な溶媒中で実施することができる。触媒としては、ロジウム炭素触媒を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、メタノール、水を好適に用いることができる。本反応において、使用する触媒の量は、化合物【VI】に対して0.01～0.1当量、より好ましくは0.015～0.03当量であり、最も好ましくは0.015当量である。本反応は、-20℃～加温下、例えば、室温～100℃で好適に進行する。

化合物【VII】のCOOR<sup>0</sup>がカルボキシル基である場合の低級アルキルエステル化は常法により実施することができる。例えば、適当な溶媒中、硫酸などの酸性条件下低級アルカノールで処理することにより実施することができる。

化合物【VII】及び化合物【VII'】の異性化反応は、塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。塩基としては、ナトリウムメトキサイドの如きアルカリ金属アルコキサイド、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンカリウム、ヘキサメチルジシラザンリチウム、リチウムジイソプロピルアミドの如きアルカリ金属アミド等を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、メタノールを好適に用いることができる。本反応において、使用する塩基の量は、化合物【VII】及び化合物【VII'】に対して1～2当量、より好ましくは1.4～2当量であり、最も好ましくは2当量である。本反応は、冷却下～加熱下、例えば、-20～150℃で進行するが、好ましくは、0～80℃、より好ましくは室温(0～25℃)で好適に進行する。

## 【0050】

なお、化合物【VII'】における置換基としては、いかなる基であっても好適に反応は進行する。また、化合物【VII'】のカルボン酸誘導体としては、エステル、活性化エステル、酸ハライド、二トリル、アミド、チオールエステル等を用いることができる。化合物【IX】及び化合物【IX'】のシアノ化反応は、触媒、亜鉛及び配位子の存在下、シアノ化剤で処理することにより実施することができる。脱離基としては、ハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、パーハロゲノ低級アルキルスルホニルオキシ基等のスルホン酸エステル残基等を好適に用いることができる。触媒としては、均一系の触媒でも、不均一系の触媒でも用いることができるが、コスト面からは回収が可能な不均一系の触媒が好ましい。均一系の触媒としては、酢酸パラジウム等が、不均一系の触媒としては、固相に担持されたVII族金属化合物があげられるが、とりわけ不均一系の触媒である固相に担持されたVII族金属化合物を用いるのが好ましい。固相に担持されたVII族金属化合物の固相としては、炭素や粘土鉱物があ

げられ、VII族金属としては、パラジウム、ニッケルがあげられるが、とりわけ、パラジウム炭素が好ましい。配位子としては、トリフェニルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを好適に用いることができる。シアノ化剤としては、シアノ化亜鉛、シアノ化銅、シアノ化カリウム、シアノ化ナトリウム、アセトンシアノヒドリル等を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンを好適に用いることができる。本反応において、使用するパラジウム触媒の量は、化合物【IX】及び化合物【IX'】に対して0.001～0.1当量、より好ましくは0.01～0.05当量であり、最も好ましくは0.05当量であり、使用する配位子の量は、化合物【IX】及び化合物【IX'】に対して0.004～0.4当量、より好ましくは0.04～0.2当量であり、最も好ましくは0.2当量であり、使用する亜鉛の量は、化合物【IX】及び化合物【IX'】に対して0.1～1当量、より好ましくは0.2～0.6当量であり、最も好ましくは0.4当量である。本反応は、冷却下～加熱下、具体的には0～200℃、とりわけ、80～150℃で好適に進行する。

### 【0051】

なお、化合物【IX'】の芳香族環としては、6～24個の環炭素原子を有する炭素環式芳香族環または5～24個の環炭素原子を有するヘテロ芳香族環があげられるが、具体的には、ベンゼン環、ピリジン環、ナフタレン環、インドール環などがあげられる。またその置換基としては、アルキル基、アリール基、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよアミノ基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコシキカルボニル基、ホルミル基、カルボキシル基置換アリール基などがあげられる。

化合物【X】と化合物【XI】との反応は、ハロゲン化剤及び塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。ハロゲン化剤としては、ヨウ化ナトリウム、臭化ナトリウムの如きハロゲン化アルカリ金属を好適に用いることができる。塩基としては、炭酸カリウムの如き炭酸アルカリ金属を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、アセトンを好適に用いることができる。本反応は、室温～加温下、例えば、20～60℃で好適に進行する。

化合物【XII】と化合物【XIII】との反応は、ハロゲン化剤及び塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、塩化オキサリル等を好適に用いることができる。塩基としては、トリエチルアミンの如き有機アミンを好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、塩化メチレンを好適に用いることができる。本反応は、室温～加温下、例えば、20～70℃で好適に進行する。

化合物【XIV】の閉環反応は、塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。塩基としては、有機強塩基であることが望ましく、例えば、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンの如き有機アミン、ビス(トリメチルシリル)ソジウムアミド等を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、テトラヒドロフランを好適に用いることができる。本反応において、使用する塩基の量は、化合物【XIV】に対して0.05～2.2当量、より好ましくは1.2～2.2当量であり、最も好ましくは1.2当量である。本反応は、室温～加温下、例えば、20～100℃で好適に進行するが、40～70℃がより好ましい。

化合物【XV】と化合物【VIII】もしくはその反応性誘導体との反応は、塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 0]オクタンの如き有機塩基を好適に用いることができる。化合物【VIII】の反応性誘導体としては、対応する酸ハライドを好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭素やテトラヒドロフランを好適に用いることができる。本反応は、氷冷下～加温下、例えば、15～25℃で好適に

進行する。

本発明の化合物 [I I'] と化合物 [I I I'] との反応によれば、芳香族環上に、置換されていてもよいアミノ基もしくは含窒素複素環式基を、1段階で安価に導入することができる。

本発明の化合物 [I V] と化合物 [V] との反応によれば、カルボキシル基を有するベンゼン環上に、含窒素複素環式基を、実質的に1段階で安価に導入することができる。

本発明の化合物 [V I] の接触還元によれば、シクロヘキシル基の1位及び4位にカルボキシル基と含窒素複素環式基を有する化合物を安価に製造することができる。

本発明の化合物 [V I I'] の異性化反応によれば、シクロヘキシル基の1位及び4位にカルボキシル基と置換基を有する化合物のトランス体を、比較的低温で安価に製造することができる。

本発明の化合物 [I X'] のシアノ化反応によれば、芳香族環上にシアノ基を1段階で安価に導入することができる。

本発明の化合物 [X I V] の閉環反応によれば、化合物 [X I V] を比較的低温で製造することができる。

本明細書中的一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1乃至6の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

#### 【0052】

従って、「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルブチル、1, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。これらの中では炭素数1乃至4のものが好ましく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが特に好ましい。

#### 【0053】

また、「低級アルコキシ基」としては、上記低級アルキル基に酸素原子が結合した置換基を意味する。これらの中では炭素数1乃至4のものが好ましく、メトキシ、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基が特に好ましい。

#### 【0054】

「低級アルカノイル」としては、低級カルボン酸のカルボキシル基からOH基を除いてできる基が挙げられる。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。

#### 【0055】

「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

#### 【0056】

「アリール基」としては、フェニル基又はナフチル基を意味する。好ましくはフェニル基が挙げられる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0057】

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

#### 【実施例】

#### 【0058】

## 実施例 1

Pd/C (125 mg, 0.12 mmol) および 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) 1, 1' - ピナフチル (146 mg, 0.23 mmol) を窒素気流下、キシレン (4 mL) および t-ブチルアルコール (1 mL) 混液に懸濁した。懸濁液に対し、4-クロロ安息香酸メチル (0.5 g, 2.93 mmol)、2-ピロリドン (330 mL, 4.34 mmol) および炭酸カリウム (0.8 g, 5.79 mmol) を添加し、130 °C にて加熱還流した。還流開始より 18 時間後、反応液を冷却し、不溶物をろ過した。ろ液に濃塩酸 (1.4 g) を添加して中和し、得られた溶液を用いて HPLC 分析により生成物の定量を行ったところ、4-(2-ピロリドン-1-イル) 安息香酸メチル (0.62 g, 96.7%) の生成を確認した。

mp 120-121°C.

## 実施例 2

4-アミノ安息香酸 (100 g, 0.73 mol) を水 (400 mL) およびトルエン (200 mL) に懸濁後、氷冷下 30% 水酸化ナトリウム水溶液 (97 g, 0.73 mol) を滴下した。pH が十分に塩基性となったことを確認し、4-クロロ酪酸クロリド (103 g, 0.73 mol) および 30% 水酸化ナトリウム水溶液 (290 g, 2.2 mol) を、pH を 9-12、温度を 15-20°C の範囲に保ちつつ 1 時間かけて同時に滴下した。1 時間室温にて攪拌後、氷冷下水酸化ナトリウム (88 g, 2.2 mol) を添加した。反応液に濃塩酸 (370 g) を 30°C 以下にて添加し、析出晶をろ取した。得られた結晶を水洗した後、40°C にて送風乾燥した結果、4-(2-ピロリドン-1-イル) 安息香酸を 144 g (96.0% yd, 98.3% purity) 得た。ただし、純度は HPLC 分析により求めた。

mp 246-247°C.

## 実施例 3

300mL オートクレーブに 4-(2-ピロリドン-1-イル) 安息香酸 (4.0 g, 0.0195 mol) 、5% ロジウム炭素触媒 (6.89 g, 1.5% mol) 、メタノール (200mL) を仕込み、水素圧 9 atm で室温下 24 時間攪拌した。(変換率 >99%, cis:trans=75:25)。反応液を 100 mL まで濃縮し、濃塩酸 (11g) で pH 2 としたのち、クロロホルム (100mL) で 3 回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水 (100mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、結晶をトルエンで集めて、50°C で終夜送風乾燥し、4-(2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシリカルボン酸を得た (19.3 g, 93.7%, cis:trans=65:35)。

## 【0059】

## 実施例 4

4-(2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシリカルボン酸にエタノール 30mL (10V/W) と濃硫酸 0.4g (0.2W/W) を加え、3.5 時間加熱還流する。反応液を 10°C に冷却し、重曹 (粉末) を加え、発泡が停止した後、エタノールを減圧留去した。残渣に酢酸エチルと飽和食塩を加えて抽出後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮により 4-(2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシリカルボン酸エチル (oil, 2.3g, 102%) を得た。

## 【0060】

## 実施例 5

4-(2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシリカルボン酸エチル (5.0 g, シスとトランスの異性体混合物、cis:trans=61:39) にエタノール (25.0 mL, 5V/W) とナトリウムエトキサイド (2.0 equiv. 0.0132 mol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に水 (5.0 mL, 1V/W) をくわえ、2 時間室温で攪拌後エタノールを減圧留去した。残渣に 2 規定の塩酸を加え酸性とし、過剰量の結晶の食塩を加えた後 (飽和させて塩析) 、塩化メチレンで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒留去後得られた結晶をトルエンで集め、2.9 g (トランス:シス=88:12、収率 58%) の 4-(2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシリカルボン酸エチルを得た。

## 【0061】

## 実施例6

3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (50 g, 0.23 mmol) を塩化メチレンに懸濁し、塩化チオニル (54.8 g, 0.46 mol)、ジメチルホルムアミド (0.92 mL, 0.0115 mol) を順次室温下加えた。反応液を一時間還流させた後、溶媒を減圧下留去した。塩化メチレン (150 mL) で一回置換濃縮し、対応する酸クロリドを得た。調製した酸クロリドを塩化メチレン (250 mL) に溶解し、氷冷下、モルホリン (100.4 g, 1.15 mol) を15°Cを越えないよう滴下した。2時間半攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。濃縮残渣に水 (500 mL) と塩化メチレン (10 mL) を加えて懸濁し、濃塩酸 (96 mL) で pH = 1~2にした。氷冷下、一時間攪拌した後、濾取して3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミドの粗結晶を65.74 g (99.9%) 得た。粗結晶をメタノール (329 mL) で還流下30分温浸した後に徐冷し、氷冷下1時間攪拌した後、析出晶を濾取し、3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミド (58.14 g, 88.4%) を得た。

mp 216-218°C.

## 実施例7

3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミド (286 mg, 1 mmol)、シアン化亜鉛 (70 mg, 0.6 mmol), 10% Pd/C (53 mg, 0.05 mmol), 亜鉛 (36 mg, 0.56 mmol), 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (28 mg, 0.05 mmol) をジメチルアセトアミド (2.9 mL) に懸濁後、減圧下脱気し、窒素置換した (x 3回)。反応混合物を150~155°Cに加熱し、1時間攪拌した。冷却後、不溶物をろ過し、反応液をHPLCにて定量した結果、3-シアノ-4-ヒドロキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミドを203 mg (87.4%) 得た。

mp 238-240°C.

## 実施例8

3-シアノ-4-ヒドロキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミド (232 mg, 1.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム (150 mg, 1.0 mmol), 炭酸カリウム (415 mg, 3.0 mmol), クロロ酢酸 (189 mg, 2.0 mmol) をアセトン (12 mL) に懸濁し、5時間還流させた。減圧下、溶媒を留去して、水、酢酸エチルに分配し、塩酸で pH=2~3に調整した。分液後、水層を酢酸エチルで二回再抽出し、合わせて飽和食塩水洗浄を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下濃縮し、析出した粗結晶をメタノール-ジエチルエーテルで懸濁して濾取し、3-シアノ-4-カルボキシメトキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミドを241 mg (83%) 得た。

mp 205-206°C.

## 実施例9

3-シアノ-4-カルボキシメトキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミド (150 mg, 0.517 mmol) をトルエン (3 mL) とクロロホルム/アミレン (3 mL) に懸濁し、塩化チオニル (615 mg, 5.17 mmol)、ジメチルホルムアミド (2 drops) を順次室温下加えた。反応液を70°Cで一時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、対応する酸クロリドを得た。調製した酸クロリドを塩化メチレン (3 mL) に溶解し、氷冷下、5-アミノ-3-クロロピリジン (66 mg, 0.517 mmol) およびトリエチルアミン (0.15 mL, 1.03 mmol) の塩化メチレン (1 mL) 懸濁液を滴下した。1時間半攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。濃縮残渣に水とアセトンを加えて懸濁し、析出晶を濾取して3-シアノ-4-(5-クロロピリジン-2-イルアミノカルボニルメトキシ) 安息香酸 (4-モルホリニル) アミド (141 mg, 68%) を得た。

mp 165-167°C.

## 実施例10

3-シアノ-4-(5-クロロピリジン-2-イルアミノカルボニルメトキシ)安息香酸(4-モルホリニル)アミド(10g)を室温下テトラヒドロフラン(50ml)に懸濁し、1,8間攪拌した。反応終了確認後、室温まで冷却し、30℃以下で水(150ml)を滴下し、30分間室温で攪拌した。析出晶をろ別し、結晶を水で洗浄後、50℃にて乾燥させることにより、3-アミノ-5-(モルホリニル-4-イルカルボニル)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドを得た(収量：7.87g(78.7%))。  
mp 244-245℃.

## 実施例1 1

Trans-4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸(2.37g)を氷冷下クロロホルム(9ml)に懸濁し、 $\text{SOCl}_2$ (2.00g)を滴下後、10℃で15分間攪拌した。原料の消失を確認後、反応液を減圧下留去し、trans-4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸の酸クロリド体を得た。一方、3-アミノ-5-(モルホリニル-4-アミド(3.00g)を氷冷下ピリジン(21ml)に懸濁し、先に得られたtrans-4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸の酸クロリド体をクロロホルム(10ml)に懸濁し滴下した。室温で20時間攪拌し、反応終了を確認後、反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を留去し、メタノールで結晶化させ、50℃で送風乾燥させることによりトランス-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドを得た(収量：2.74g(61.6%))。  
【0062】  
mp 253-255℃.

## 実施例1 2

Trans-4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸(20.0g)を室温下ジクロロメタン(100ml)に懸濁し、 $\text{SOCl}_2$ (10.1g)を滴下後、室温で30分間攪拌した。原料の消失を確認後、反応液を減圧下留去し、trans-4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸の酸クロリド体を得た。一方、3-アミノ-5-(モルホリニル-4-アミド(20.0g)をピリジン(140ml)に懸濁し、先に得られたtrans-4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸の酸クロリド体をジクロロメタン(100ml)に懸濁し滴下した。室温で約1時間攪拌し、反応終了を確認後、反応液に水(200ml)を加え、分液した。抽出液を洗浄後、有機層を減圧留去し、トランス-5-(モルホリン-4-イルカルボニルアミノ)-3-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドの濃縮残渣を得た。残渣を80%含水エタノール(48ml)で結晶化し、結晶をろ取し、湿体のトランス-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドの1水和物結晶を得た。湿体を80℃で乾燥させることにより、トランス-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(無水物)を得た(収量：3.9g(65.8%))。

無水物： mp 253-255℃.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )： 1646, 1306, 1110

1水和物：IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )： 1646, 1303

## 【産業上の利用可能性】

## 【0063】

本発明によれば、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用なベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容しうる塩を効率的に製造することができる。

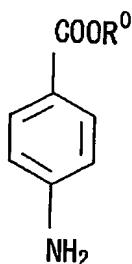
【書類名】要約書

【要約】

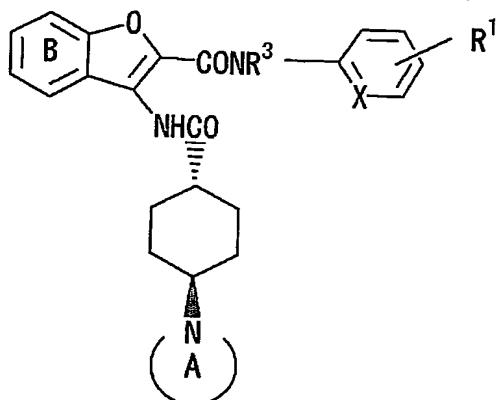
【課題】 活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用なベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容しうる塩の効率的で優れた製造方法を提供する。

【解決手段】

一般式 [IV] :



(式中、R<sup>0</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基を表す。) で示される化合物等を出発物質とする一般式 [I] :



(式中、Xは式：-N=または式：-CH=で示される基を示す。R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、または低級アルキル基で置換されてもよいアミノ基を示す。環Aは、含窒素複素環式基を示す。環Bは、置換されてもよいベンゼン環もしくは置換されてもよいピリジン環を示す。R<sup>3</sup>は水素原子または低級アルキル基を示す。) により表されるベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体またはそれらの薬理的に許容しうる塩の製法。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2004-030794
受付番号	50400199333
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成16年 2月 9日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】	平成16年 2月 6日
-------	-------------

出願人履歴情報

識別番号 [000002956]

1. 変更年月日 1990年 9月20日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号  
氏名 田辺製薬株式会社